

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mercaptopurin Holsten 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Mercaptopurin-Monohydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

- Lactose: 59 mg pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Runde, gelbliche Tablette mit 6 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mercaptopurin Holsten ist indiziert für die Behandlung der akuten Leukämie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. Es kann angewendet werden bei:

- Akute lymphatische Leukämie (ALL)
- Akute promyelozytäre Leukämie (APL)/Akute myeloische Leukämie M3 (AML M3)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Mercaptopurin Holsten muss unter Aufsicht eines Arztes oder einer anderen medizinischen Fachkraft mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit ALL und akuter myeloischer Leukämie (AML M3) erfolgen.

Dosierung

Die Dosis ist anhand einer engmaschigen Überwachung der Hämatotoxizität zu bestimmen und sollte entsprechend dem verwendeten Behandlungsprotokoll sorgfältig auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden.

Je nach der Behandlungsphase sollten Anfangs- oder Zieldosen bei Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Aktivität des Enzyms Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) niedriger sein (siehe Abschnitt 4.4).

Für Erwachsene und Kinder beträgt die übliche Startdosis 2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag oder 50 bis 75 mg/m² der Körperoberfläche pro Tag, aber die Dosierung und Dauer der Behandlung ist von der Art und Dosierung der anderen in Verbindung mit Mercaptopurin Holsten verabreichten Zytostatika abhängig.

Die Dosierung muss sorgfältig an die Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst werden.

Mercaptopurin-Monohydrat wurde bei akuten Leukämien in verschiedenen Kombinationstherapieregimen eingesetzt, Einzelheiten finden sich in der Literatur und den aktuellen Behandlungsrichtlinien.

Studien an Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie weisen darauf hin, dass die Anwendung von Mercaptopurin-Monohydrat am Abend das Rückfallrisiko im Vergleich zur morgendlichen Anwendung senkt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist ratsam, Leber- und Nierenfunktion bei diesen Patienten zu überwachen und eine Verringerung der Dosis von Mercaptopurin Monohydrat sollte bei einer Beeinträchtigung in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da die Pharmakokinetik von Mercaptopurin-Monohydrat nicht formal bei Nierenfunktionsstörung untersucht wurde, können keine speziellen Dosisempfehlungen gegeben werden. Da eine eingeschränkte Nierenfunktion zu einer langsameren Ausscheidung von Mercaptopurin-Monohydrat und seiner Metabolite und daher zu einer stärkeren kumulativen Wirkung führen kann, sind bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion reduzierte Anfangsdosen in Betracht zu ziehen. Die Patienten sind engmaschig auf dosisabhängige Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Da die Pharmakokinetik von Mercaptopurin-Monohydrat nicht formal bei Leberfunktionsstörung untersucht wurde, können keine speziellen Dosisempfehlungen gegeben werden. Da die Möglichkeit einer reduzierten Elimination von Mercaptopurin-Monohydrat besteht, sind bei Patienten mit Leberfunktionsstörung reduzierte Anfangsdosen in Betracht zu ziehen. Die Patienten sind engmaschig auf dosisabhängige Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wechselwirkungen mit Xanthinoxidasehemmern

Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol und Mercaptopurin-Monohydrat ist es wichtig, dass nur 25% der üblichen Dosis von Mercaptopurin-Monohydrat gegeben wird, da diese Substanzen den Metabolismus von Mercaptopurin-Monohydrat verringern. Die gleichzeitige Verabreichung von anderen Xanthinoxidasehemmern, wie Febuxostat, sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Patienten mit TPMT-Defizienz

Mercaptopurin-Monohydrat wird durch das polymorphe TPMT-Enzym metabolisiert. Patienten mit geringer oder fehlender angeborener Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) -Aktivität weisen ein erhöhtes Risiko für schwere Mercaptopurin-Monohydrat-Toxizität mit herkömmlichen Dosen von Mercaptopurin-Monohydrat auf und erfordern in der Regel eine erhebliche Dosisreduktion. Die optimale Anfangsdosis für homozygot defiziente Patienten wurde nicht bestimmt. Patienten mit fehlender TPMT-Aktivität können anhand von TPMT-Genotypisierung oder -Phänotypisierung identifiziert werden. TPMT-Tests können die hämatologische Überwachung von Patienten, die Mercaptopurin-Monohydrat erhalten, nicht ersetzen (siehe Abschnitte 4.4 und Abschnitt 5.2).

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenem mutiertem NUDT15-Gen besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere Mercaptopurin-Monohydrat-Toxizität (siehe 4.4). Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen

eine Dosisreduzierung erforderlich, insbesondere bei Patienten, die Träger einer homozygoten NUDT15-Variante sind (siehe 4.4). Daher kann vor dem Beginn der Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat eine Genotypisierung zur Bestimmung NUDT15-Variante in Erwägung gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Art der Anwendung

Mercaptopurin-Monohydrat kann mit einer Mahlzeit oder auf nüchternen Magen eingenommen werden, die Patienten sollten jedoch immer bei der gleichen Art der Anwendung bleiben. Mercaptopurin-Monohydrat darf nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Mercaptopurin-Monohydrat ist mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach Milch oder Milchprodukten einzunehmen.

Die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Mercaptopurin-Monohydrat zeigen tagesrhythmische Schwankungen. Die abendliche Einnahme kann verglichen mit der morgendlichen Einnahme das Rückfallrisiko senken. Deshalb sollte die Tagesdosis von Mercaptopurin-Monohydrat abends eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Gleichzeitige Anwendung mit Gelbfieber-Impfstoff (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mercaptopurin-Monohydrat ist ein aktives Zytostatikum und sollte nur unter der Leitung von in der Anwendung dieser Therapeutika erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Überwachung

Da Mercaptopurin-Monohydrat stark myelosuppressiv ist, muss während der Remissionsinduktion das Blutbild täglich überwacht werden. Die Patienten müssen während der Therapie engmaschig überwacht werden.

Zytotoxizität und hämatologische Überwachung

Die Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat bewirkt eine Knochenmarksuppression, die zu Leukopenie und Thrombozytopenie und, weniger häufig, zu Anämie führt. Während der Therapie ist eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter durchzuführen.

Die Leukozyten- und Thrombozytenzahl nimmt auch nach Absetzen der Behandlung weiter ab, so dass die Behandlung beim ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Abfalls der Blutwerte unverzüglich zu unterbrechen ist.

Die Knochenmarksuppression ist reversibel, sofern Mercaptopurin-Monohydrat früh genug abgesetzt wird.

Personen mit erblichem Mangel an TPMT-Enzymaktivität sind sehr empfindlich gegenüber der myelosuppressiven Wirkung von Mercaptopurin-Monohydrat und neigen zur Entwicklung einer raschen Knochenmarkdepression nach Beginn der Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat. Dieses Problem kann durch gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die TPMT hemmen, wie z. B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, verstärkt werden. Einige Labore bieten Tests zum Nachweis eines TPMT-Mangels an, doch es wurde nicht gezeigt, dass diese Tests alle Patienten mit erhöhtem Risiko einer schweren Toxizität identifizieren können. Deshalb ist eine engmaschige Überwachung der Blutwerte erforderlich. Bei Patienten mit homozygotem TPMT-Mangel ist im Allgemeinen eine erhebliche Dosisreduktion erforderlich, um die Entwicklung einer lebensbedrohlichen Knochenmarksuppression zu vermeiden.

Bei Personen, die Mercaptopurin-Monohydrat in Kombination mit anderen Zytostatika erhielten, wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen verminderter TPMT-Aktivität und sekundären Leukämien sowie Myelodysplasie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nach einem Wechsel zwischen verschiedenen Darreichungsformen von Mercaptopurin-Monohydrat wird eine verstärkte hämatologische Überwachung des Patienten empfohlen.

Immunsuppression

Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann bei immunsupprimierten Patienten zu einer Infektion führen.

Die Immunisierung mit Lebendimpfstoffen wird daher nicht empfohlen. In allen Fällen sollten Patienten in Remission keine Lebendimpfstoffe erhalten, bis davon ausgegangen wird, dass der Patient auf die Impfung ansprechen kann. Das Zeitintervall zwischen Absetzen der Chemotherapie und der Wiederherstellung der Fähigkeit des Patienten, auf die Impfung anzusprechen, hängt von der Intensität und Art der die Immunsuppression verursachenden Arzneimittel, der Grunderkrankung und anderen Faktoren ab.

Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Mercaptopurin-Monohydrat wird nicht empfohlen. Ribavirin kann die Wirksamkeit von Mercaptopurin-Monohydrat reduzieren und die Toxizität verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie muss der Patient unter Umständen häufig eine Phase relativer Knochenmarksaplasie überleben, und es ist wichtig, dass ausreichende unterstützende Einrichtungen zur Verfügung stehen.

Die Dosis von Mercaptopurin-Monohydrat muss möglicherweise reduziert werden, wenn dieses Mittel mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, deren primäre oder sekundäre Toxizität in einer Myelosuppression besteht (siehe Abschnitt 4.5).

Hepatotoxizität

Mercaptopurin-Holsten ist hepatotoxisch, und während der Therapie sollten wöchentlich Leberfunktionsprüfungen durchgeführt werden. Insbesondere die Plasmaspiegel der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) können prädiktiv für einen Behandlungsabbruch aufgrund von Hepatotoxizität sein. Bei Patienten mit präexistierenden Lebererkrankungen oder bei gleichzeitiger Verabreichung anderer hepatotoxischer Therapie ist eine engmaschigere Überwachung angezeigt. Die Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten einer Gelbsucht Mercaptopurin-Holsten sofort abzusetzen.

Nierentoxizität

Wegen eines während der Remissionsinduktion schnell eintretenden Zellzerfalls sollten die Harnsäurewerte im Blut und Urin kontrolliert werden, da sich eine Hyperurikämie und/oder Hyperurikosurie mit dem Risiko einer Harnsäurenephropathie entwickeln könnte. Hydratation und Urin-Alkalinisierung können potenzielle renale Komplikationen vermindern.

Nieren- und/oder Leberfunktion empfohlen

Vorsicht wird bei der Verabreichung von Mercaptopurin-Monohydrat bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion empfohlen. (siehe Abschnitte 4.2 und Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten sollte eine Dosisreduzierung in Betracht gezogen und das hämatologische Ansprechen sorgfältig überwacht werden.

Pankreatitis bei Off-Label-Behandlung von Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung

Bei Patienten, die wegen der nicht zugelassenen Indikation entzündliche Darmerkrankung behandelt wurden, wurde mit einer Häufigkeit von $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ („häufig“) über das Auftreten von Pankreatitis berichtet.

Mutagenität und Kanzerogenität

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva, einschließlich Mercaptopurin-Monohydrat, erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere) sowie In-situ-Karzinome der Cervix uteri. Das erhöhte Risiko scheint mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression zusammenzuhängen. Es wurde berichtet, dass ein Absetzen der Immunsuppression unter Umständen zu einer teilweisen Regression der lymphoproliferativen Erkrankung führt.

Ein Behandlungsschema mit mehreren Immunsuppressiva (einschließlich Thiopurinen) sollte daher mit Vorsicht angewendet werden, da es zu lymphoproliferativen Erkrankungen, darunter solchen mit berichteten Todesfällen, führen könnte. Eine Kombination mehrerer gleichzeitig angewendeter Immunsuppressiva erhöht das Risiko für Epstein-Barr-Virus (EBV) bedingte lymphoproliferative Erkrankungen.

Eine erhöhte Anzahl von Chromosomenaberrationen wurde in peripheren Lymphozyten von Leukämiepatienten nachgewiesen, ebenso bei einem Patienten mit Hypernephrom, der eine nicht näher quantifizierte Mercaptopurin-Monohydrat-Dosis erhalten hatte, sowie bei chronisch niereninsuffizienten Patienten nach Dosen von 0,4 bis 1,0 mg/kg/Tag.

Aufgrund seiner Wirkung auf die zelluläre Desoxyribonukleinsäure (DNA) ist Mercaptopurin-Monohydrat potenziell karzinogen, weshalb das theoretische Risiko der Karzinogenese bei dieser Behandlung zu berücksichtigen ist.

Zwei Patienten, die eine Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat in Kombination mit anderen Arzneimitteln für nicht-neoplastische Erkrankungen erhielten, entwickelten eine akute nichtlymphatische Leukämie. Es gab einen Bericht über einen Patienten mit Pyoderma gangrenosum, der eine akute nicht-lymphatische Leukämie einige Zeit nach der Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat entwickelte. Es bleibt unklar, ob diese Leukämie einen Teil des natürlichen Verlaufs der Erkrankung des Patienten bildete, oder ob Mercaptopurin-Monohydrat bei ihrem Ausbruch eine ursächliche Rolle spielte.

Ein Patient mit Morbus Hodgkin, der mit Mercaptopurin-Monohydrat in Kombination mit mehreren anderen Zytostatika behandelt wurde, entwickelte eine akute myeloische Leukämie.

Eine Patientin mit Myasthenia gravis entwickelte eine chronische myeloische Leukämie 12,5 Jahre nach der Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat (siehe Abschnitt 5.3).

Es wurden Fälle von hepatosplenalem T-Zell-Lymphom bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung* gemeldet, die mit Azathioprin (Prodrug von Mercaptopurin-Monohydrat) oder Mercaptopurin-Monohydrat als Monotherapie oder in Kombination mit TNF-alpha-Antikörpern behandelt wurden. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode (siehe auch Abschnitt 4.8).

* Entzündliche Darmerkrankung (inflammatory bowel disease, IBD) ist eine nicht zugelassene Indikation

Makrophagenaktivierungssyndrom

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine bekannte, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen auftreten kann, insbesondere bei jenen mit entzündlicher Darmerkrankung (nicht zugelassene Indikation). Möglicherweise besteht bei der Anwendung von Mercaptopurin-Monohydrat eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten dieser Erkrankung. Wenn MAS auftritt oder vermutet wird, sollte die Untersuchung und Behandlung so bald wie möglich erfolgen und Mercaptopurin-Monohydrat ist abzusetzen. Ärzte sollten auf

Symptome von Infektionen mit Pathogenen wie EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Die Gabe der Purin-Analoga Azathioprin und Mercaptopurin-Monohydrat kann den Niacin-Signalweg stören, und möglicherweise zu Nikotinsäuremangel (Pellagra) führen. Wenige Fälle wurden bei der Anwendung von Azathioprin und Mercaptopurin berichtet, insbesondere bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). Die Diagnose Pellagra ist bei einem Patienten in Erwägung zu ziehen, der mit lokalisiertem pigmentiertem Hautausschlag (Dermatitis), Gastroenteritis (Diarrhoe) oder neurologischen Defiziten, einschließlich kognitiver Beeinträchtigungen (Demenz), vorstellig wird. Eine entsprechende medizinische Versorgung mit Niacin-/Nicotinamid Ergänzungspräparaten muss eingeleitet und eine Dosisreduzierung oder das Absetzen von Azathioprin in Betracht gezogen werden.

Infektionen

Patienten, die mit Mercaptopurin-Monohydrat allein oder in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Corticosteroiden, behandelt wurden, zeigten eine erhöhte Anfälligkeit für Viren-, Pilz- und bakterielle Infektionen, darunter auch schwere oder atypische Infektionen und Virusreaktivierungen. Die Infektionen und Komplikationen können bei diesen Patienten im Vergleich zu nicht behandelten Patienten einen schwereren Verlauf nehmen.

Eine frühere Exposition gegenüber oder eine Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus muss vor Beginn der Behandlung berücksichtigt werden. Lokale Behandlungsrichtlinien sollten berücksichtigt werden, einschließlich einer prophylaktischen Therapie, falls notwendig. Eine serologische Untersuchung auf Hepatitis B sollte vor dem Beginn der Behandlung in Betracht gezogen werden. Im Fall einer positiven serologischen Untersuchung sollten lokale Richtlinien einschließlich Richtlinien zur prophylaktischen Therapie, berücksichtigt werden. Fälle von neutropenischer Sepsis wurden bei Patienten berichtet, die Mercaptopurin-Monohydrat zur Behandlung einer ALL erhalten hatten.

Wenn sich der Patient während der Behandlung infiziert, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, die eine angemessene antimikrobielle Therapie und unterstützende Pflege umfassen können.

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenem mutiertem NUDT15-Gen besteht bei herkömmlichen Dosen einer Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko für eine schwere Mercaptopurin-Monohydrat-Toxizität, wie z. B. eine frühe Leukopenie und Alopezie. Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduktion erforderlich, insbesondere bei den Patienten, die homozygote Träger der NUDT15-Variante sind (siehe 4.2). Die Inzidenz von NUDT15 c.415C > T unterliegt einer ethnischen Variabilität von ca. 10 % bei Ostasiaten, 4 % bei hispanischer Bevölkerung, 0,2 % bei Europäern und 0 % bei Afrikanern. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei an ALL erkrankten Kindern, die mit Mercaptopurin-Monohydrat behandelt werden, wurden Fälle von symptomatischer Hypoglykämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die berichteten Fälle traten in der Mehrzahl bei Kindern unter sechs Jahren oder mit einem niedrigen Body-Mass-Index auf.

Xanthinoxidase-Hemmern

Patienten, die mit den Xanthinoxidase-Hemmern Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol und Mercaptopurin-Monohydrat behandelt werden, dürfen nur 25% der üblichen Dosis von Mercaptopurin-Monohydrat erhalten, da diese Substanzen den Metabolismus von Mercaptopurin-Monohydrat verringern (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.5).

Antikoagulanzen

Wenn orale Antikoagulanzen gleichzeitig mit Mercaptopurin-Monohydrat gegeben werden, wird eine verstärkte Überwachung der INR (International Normalised Ratio) empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

TPMT-Mangel

Patienten mit einer angeborenen Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Defizienz können ungewöhnlich empfindlich gegenüber der myelosuppressiven Wirkung von Mercaptopurin-Monohydrat und damit anfälliger für das schnelle Auftreten einer Knochenmarksdepression nach einer Therapieeinleitung mit Mercaptopurin-Monohydrat sein. Dieses Problem könnte durch Begleittherapie mit Arzneimitteln, die TPMT hemmen, wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, verstärkt werden. Es wurde auch über einen möglichen Zusammenhang zwischen einer verringerten TPMT-Aktivität und sekundären Leukämien und Myelodysplasie bei Personen, die Mercaptopurin-Monohydrat in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei ca. 0,3 % (1:300) der Patienten findet sich eine geringe oder keine nachweisbare Enzymaktivität. Etwa 10 % der Patienten weisen eine niedrige oder mittlere TPMT-Aktivität auf und fast 90 % der Individuen haben eine normale TPMT-Aktivität. Es kann auch eine Gruppe von etwa 2 % bestehen, die eine sehr hohe TPMT-Aktivität aufweist. Einige Laboratorien bieten Tests für den Nachweis von TPMT-Mangel an, die allerdings nicht alle Patienten mit einem Risiko für schwere Toxizität identifizieren. Engmaschige Blutbildkontrollen sind daher unerlässlich.

Kreuzresistenz

Es besteht in der Regel eine Kreuzresistenz zwischen Mercaptopurin-Monohydrat und 6-Thioguanin.

Überempfindlichkeit

Patienten mit Verdacht auf eine frühere Überempfindlichkeitsreaktion auf Mercaptopurin-Monohydrat sollte abgeraten werden, sein Prodrug Azathioprin anzuwenden, es sei denn, der Patient wurde mittels allergologischer Tests als überempfindlich auf Mercaptopurin-Monohydrat bestätigt und negativ für Azathioprin getestet.

Da Azathioprin ein Prodrug von Mercaptopurin-Monohydrat ist, müssen Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Azathioprin in der Anamnese vor Beginn der Behandlung auf eine Überempfindlichkeit gegenüber Mercaptopurin-Monohydrat untersucht werden.

Lesch-Nyhan-Syndrom

Begrenzte Hinweise legen nahe, dass weder Mercaptopurin-Monohydrat noch dessen Prodrug Azathioprin bei Patienten mit der seltenen angeborenen Erkrankung Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase-Defizienz (Lesch-Nyhan-Syndrom) wirksam sind. Die Anwendung von Mercaptopurin-Monohydrat oder Azathioprin wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

UV-Exposition

Mit Mercaptopurin Holsten behandelte Patienten sind gegenüber Sonnenlicht empfindlicher. Die Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht sollte begrenzt sein, und den Patienten ist zu empfehlen, schützende Kleidung zu tragen und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor zu verwenden.

Mercaptopurin Holsten Tabletten enthalten Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Sichere Handhabung der Mercaptopurin Holsten Tabletten

Siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Einnahme von Mercaptopurin-Monohydrat mit Nahrungsmitteln kann die systemische Exposition leicht verringern. Mercaptopurin-Monohydrat kann mit einer Mahlzeit oder auf nüchternen Magen eingenommen werden, die Patienten sollten jedoch immer bei der gleichen Art der Anwendung bleiben. Die Dosis sollte nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden, da diese Xanthinoxidase, ein Enzym, das Mercaptopurin-Monohydrat metabolisiert, enthalten und daher zu verminderten Plasmakonzentrationen von Mercaptopurin-Monohydrat führen können.

Auswirkungen von Mercaptopurin-Monohydrat auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe einer Gelbfieber-Impfung ist aufgrund des Risikos einer lebensbedrohlichen Erkrankung bei immunkomprimierten Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Impfungen mit anderen Lebendimpfstoffen werden bei immunsupprimierten Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzen

Eine Hemmung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin bei gleichzeitiger Verabreichung von Mercaptopurin-Monohydrat wurde berichtet. Die Überwachung des INR-Wertes (International Normalised Ratio) während der gleichzeitigen Verabreichung von oralen Antikoagulanzen ist empfohlen.

Antiepileptika

Zytotoxika können die Resorption von Phenytoin im Darm senken. Eine sorgfältige Überwachung der Phenytoin-Serumwerte ist empfohlen. Es ist möglich, dass auch die Werte anderer Antiepileptika verändert werden. Die Serumwerte von Antiepileptika sollten während der Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat engmaschig überwacht werden, bei Bedarf sind Dosisanpassungen vorzunehmen.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Mercaptopurin-Monohydrat

Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol und andere Xanthinoxidase-Inhibitoren

Die Xanthinoxidase-Aktivität wird durch Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol gehemmt, was zu einer verringerten Umwandlung von biologisch aktiver 6-Thioinosinsäure zu biologisch inaktiver 6-Thioharnsäure führt. Wenn Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol und Mercaptopurin-Monohydrat gleichzeitig verabreicht werden, ist es wichtig, dass nur 25 % der üblichen Dosis von Mercaptopurin-Monohydrat verabreicht wird, da Allopurinol die Metabolisierungsrate von Mercaptopurin-Monohydrat durch Xanthinoxidase vermindert.

Auch andere Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Febuxostat können den Metabolismus von Mercaptopurin-Monohydrat vermindern. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen, da die Daten nicht ausreichen, um eine angemessene Dosisreduzierung zu bestimmen.

Aminosalicylate

Es gibt Hinweise in vitro und in vivo, dass Aminosalicylsäurederivate (z. B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin) die Thiopurinmethyltransferase (TPMT) hemmen. Daher müssen möglicherweise niedrigere Dosen von Mercaptopurin-Monohydrat in Betracht gezogen werden, wenn es gleichzeitig mit Aminosalicylsäurederivaten verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat

Methotrexat (20 mg/m² oral) erhöhte die Mercaptopurin-Monohydrat-Exposition (Fläche unter der Kurve, AUC) um ca. 31 % und Methotrexat (2 oder 5 g/m² intravenös) erhöhte die Mercaptopurin-Monohydrat-AUC um 69 % bzw. 93 %. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit hochdosiertem Methotrexat muss die Mercaptopurin-Monohydrat-Dosis möglicherweise angepasst werden.

Methotrexat (20 mg/m² oral) erhöhte die Mercaptopurin-Exposition (Fläche unter der Kurve, AUC) um ca. 31 % und Methotrexat (2 oder 5 g/m² intravenös) erhöhte die Mercaptopurin-AUC um 69 % bzw. 93 %. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit hochdosiertem Methotrexat muss die Mercaptopurin-Dosis möglicherweise angepasst werden.

Infliximab

Es wurden Wechselwirkungen zwischen Azathioprin, einem Prodrug von Mercaptopurin-Monohydrat, und Infliximab beobachtet. Bei Patienten, die Azathioprin erhielten, kam es in den ersten Wochen nach der Infliximab-Infusion zu einer vorübergehenden Erhöhung des 6-TGN-Spiegels (6-Thioguanin-Nukleotid, ein aktiver Metabolit von Azathioprin) und einer Abnahme der mittleren Leukozytenzahl; nach 3 Monaten kehrten die Werte wieder auf das vorherige Niveau zurück.

Ribavirin

Ribavirin hemmt das Enzym Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), was zu einer geringeren Produktion von aktiven 6-Thioguanin-Nukleotiden führt. Eine schwere Myelosuppression wurde nach gleichzeitiger Verabreichung einer Prodrug von Mercaptopurin-Monohydrat und Ribavirin berichtet; daher wird die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Mercaptopurin-Monohydrat nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Biotransformation).

Myelosuppressiva

Wenn Mercaptopurin-Monohydrat mit anderen myelosuppressiven Substanzen kombiniert wird, ist Vorsicht geboten; Dosisreduktionen können basierend auf der hämatologischen Überwachung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Die Beweise für die Teratogenität von Mercaptopurin-Monohydrat bei Menschen sind nicht eindeutig. Sexuell aktive Männer und Frauen sollten während der Behandlung und bis mindestens 3 Monate nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Tierexperimentelle Studien weisen auf embryotoxische und embryoletale Wirkungen hin (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Mercaptopurin-Monohydrat darf Patientinnen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden.

Es wurde eine erhebliche transplazentare und transamniotische Übertragung von Mercaptopurin-Monohydrat und seinen Metaboliten von der Mutter auf den Fötus nachgewiesen.

Es liegen Berichte über Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht nach mütterlicher Exposition gegenüber Mercaptopurin-Monohydrat vor. Außerdem wurde über kongenitale Anomalien und Spontanaborte nach mütterlicher oder väterlicher Exposition berichtet. Nach mütterlicher Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat in Kombination mit anderen Chemotherapeutika wurden multiple kongenitale Anomalien beobachtet.

Eine neuere epidemiologische Untersuchung deutet darauf hin, dass bei Frauen, die während der Schwangerschaft Mercaptopurin-Monohydrat ausgesetzt sind, kein erhöhtes Risiko von Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht bei termingerechten Neugeborenen oder kongenitalen Anomalien besteht.

Es wird empfohlen, Neugeborene von Frauen, die während der Schwangerschaft Mercaptopurin-Monohydrat ausgesetzt waren, auf hämatologische Veränderungen und Störungen des Immunsystems zu überwachen.

In Verbindung mit einer Azathioprin (einem Prodrug von Mercaptopurin-Monohydrat)-Therapie wurde gelegentlich über eine Schwangerschaftscholestase berichtet. Wenn eine Schwangerschaftscholestase bestätigt wird, sollte eine sorgfältige Bewertung des Nutzens für die Mutter und der Auswirkungen auf den Fötus durchgeführt werden.

Stillzeit

Mercaptopurin-Monohydrat ist im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen, die mit Azathioprin behandelt wurden, festgestellt worden. Deshalb sollten Frauen, die Mercaptopurin-Monohydrat erhalten, nicht stillen.

Fertilität

Die Auswirkung einer Mercaptopurin-Monohydrat-Therapie auf die menschliche Fertilität ist unbekannt. Es liegen Berichte über erfolgreiche Vaterschaft/Mutterschaft nach der Behandlung in der Kindheit oder Adoleszenz vor.

Eine vorübergehende ausgeprägte Oligospermie wurde nach Exposition gegenüber Mercaptopurin-Monohydrat in Kombination mit Corticosteroiden berichtet.

Maternale Exposition:

Gesunde Nachkommen wurden nach Mercaptopurin-Monohydrat-Therapie während der Schwangerschaft geboren, insbesondere wenn es vor der Empfängnis oder nach dem ersten Trimester als Einzelchemotherapeutikum verabreicht wurde.

Über Fehlgeburten und Frühgeburten wurde nach maternaler Exposition berichtet. Es wurden über multiple angeborene Fehlbildungen nach maternaler Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat in Kombination mit anderen Chemotherapien berichtet.

Paternale Exposition:

Angeborene Fehlbildungen und spontane Fehlgeburten wurden nach väterlicher Exposition gegenüber Mercaptopurin-Monohydrat berichtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Mercaptopurin-Monohydrat auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Eine nachteilige Auswirkung auf diese Aktivitäten kann aufgrund der Pharmakologie des Arzneimittels nicht vorhergesagt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Hauptnebenwirkung der Behandlung mit Mercaptopurin-Monohydrat ist Knochenmarksuppression, die zu Leukopenie und Thrombozytopenie führt.

Für Mercaptopurin-Monohydrat mangelt es an moderner klinischer Dokumentation, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung der Nebenwirkungen begründen würde. Die Häufigkeitsangaben, die den Nebenwirkungen in der Auflistung zugewiesen wurden, sind für die meisten Nebenwirkungen

Schätzungen, geeignete Daten, um die Inzidenz zu berechnen, stehen nicht zur Verfügung. Die Nebenwirkungen können in ihrer Häufigkeit variieren, abhängig von der erhaltenen Dosis und wenn es in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben wird.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Ereignisse wurden als Nebenwirkungen identifiziert. Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und folgenden Häufigkeitskategorien angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Bakterielle und virale Infektionen, Infektionen, die mit Neutropenie in Verbindung stehen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Sehr selten	Sekundäre Leukämie und Myelodysplasie
	Selten	Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und In-situ-Karzinom der Cervix uteri (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Hepatosplenes T-Zell-Lymphom bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (eine nicht zugelassene Indikation) bei Anwendung in Kombination mit Anti-TNF-Agenzien (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkssuppression; Leukopenie und Thrombozytopenie
	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungsbildern wurden berichtet: Arthralgie, Hautausschlag, Arzneimittelfieber
	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungsbildern wurden berichtet: Gesichtssödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie
	Nicht bekannt	Hypoglykämie [#] , Pellagra (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (eine nicht zugelassene Indikation)

	Selten	Orale Ulzerationen; Pankreatitis (bei den zugelassenen Indikationen)
	Sehr selten	Darmgeschwülbildung
	Nicht bekannt	Stomatitis, Cheilitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Leberstauung, Lebertoxizität
	Gelegentlich	Hepatische Nekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Alopezie
	Nicht bekannt	Lichtempfindlichkeit, Erythema nodosum
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Transitorische Oligospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Schleimhautentzündung
Untersuchungen	Nicht bekannt	Erniedrigung der Gerinnungsfaktoren

Bei Kindern und Jugendlichen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Hepatobiliäre Erkrankungen:

Mercaptopurin-Monohydrat ist hepatotoxisch bei Tier und Mensch. Histologische Befunde beim Menschen zeigten Lebernekrose und Gallenstau.

Die Inzidenz einer Hepatotoxizität schwankt erheblich und kann bei jeder Dosis auftreten, wird jedoch häufiger festgestellt, wenn die täglichen Dosen 2,5 mg/kg Körpergewicht oder 75 mg/m² Körperoberfläche übersteigen.

Durch Überwachung mittels Leberfunktionstests, einschl. Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), kann eine Hepatotoxizität frühzeitig erkannt werden. Diese ist gewöhnlich reversibel, wenn die Therapie mit Mercaptopurin-Monohydrat früh genug abgesetzt wird. Dennoch sind tödliche Leberschädigungen aufgetreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen:

Gastrointestinale Auswirkungen einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Appetitlosigkeit können frühe Anzeichen einer Überdosierung sein. Der hauptsächliche toxische Effekt betrifft das Knochenmark und führt zu einer Myelosuppression. Eine chronische Überdosierung bewirkt wahrscheinlich eine stärkere hämatologische Toxizität als eine einzelne Dosis Mercaptopurin Holsten. Leberfunktionsstörungen und Gastroenteritis können ebenfalls auftreten.

Das Risiko einer Überdosierung wird auch erhöht, wenn Allopurinol gleichzeitig mit Mercaptopurin-Monohydrat verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).

Behandlung:

Da kein Antidot bekannt ist, sollte das Blutbild sorgfältig überwacht werden, und bei Bedarf sind unterstützende Allgemeinmaßnahmen in Verbindung mit Bluttransfusionen durchzuführen. Aktive Maßnahmen (wie der Gebrauch von Aktivkohle) sind im Falle einer Mercaptopurin-Monohydratüberdosierung nur bedingt wirksam, es sei denn, die Maßnahme wird innerhalb von 60 Minuten nach der Einnahme durchgeführt.

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, Purin-Analoga
ATC-Code: L01BB02.

Wirkmechanismus

Mercaptopurin-Monohydrat ist ein Sulfhydryl-Derivat der Purinbasen Adenin und Hypoxanthin; es wirkt als zytotoxischer Antimetabolit.

Mercaptopurin-Monohydrat ist eine inaktive Prodrug, die als Purin-Antagonist wirkt, jedoch eine zelluläre Aufnahme und den intrazellulären Anabolismus zu den Thioguanin-Nukleotiden (TGNs) für Zytotoxizität erfordert. Mercaptopurin-Monohydrat-Metabolite hemmen die De-novo-Synthese der Purine und ihre Umwandlung zu Purinnukleotiden. Die Thioguanin-Nukleotide werden ebenfalls in Nukleinsäuren eingebaut, was zu der zytotoxischen Wirkung des Wirkstoffs beiträgt.

Es besteht gewöhnlich eine Kreuzresistenz zwischen Mercaptopurin-Monohydrat und 6-Thioguanin. Pharmakodynamische Wirkungen

Die zytotoxische Wirkung von Mercaptopurin-Monohydrat kann zu den intraerythrozytären Thioguanin-Nukleotid-Konzentrationen in Bezug gesetzt werden, jedoch nicht zu den Mercaptopurin-Monohydrat-Plasmakonzentrationen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Mercaptopurin-Monohydrat zeigt eine beträchtliche interindividuelle Schwankungsbreite, was vermutlich auf seine First-Pass-Metabolisierung zurückzuführen ist. Nach der Gabe einer Dosis von 75 mg/m² Körperoberfläche bei Kindern betrug die durchschnittliche Bioverfügbarkeit 16 % der verabreichten Dosis mit einer Schwankungsbreite von 5 bis 37 %.

Nach oraler Verabreichung von 75 mg/m² Mercaptopurin-Monohydrat an 14 Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie betrug die mittlere C_{max} 0,89 µM mit einem Bereich von 0,29 bis 1,82 µM und einer T_{max} von 2,2 Stunden mit einem Bereich von 0,5 bis 4 Stunden.

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Mercaptopurin-Monohydrat war etwa 26 % niedriger nach der Verabreichung mit einer Mahlzeit bzw. Milch im Vergleich zu Fasten über Nacht. Mercaptopurin-Monohydrat ist in Milch aufgrund der Gegenwart von Xanthin-Oxidase instabil (30 % Abbau innerhalb von 30 Minuten) (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Die Konzentrationen von Mercaptopurin-Monohydrat in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) sind gering oder vernachlässigbar nach intravenöser oder oraler Verabreichung (CSF: Plasma-Verhältnisse von 0,05 bis 0,27). Die Konzentrationen im Liquor sind nach intrathekaler Verabreichung höher.

Biotransformation

Mercaptopurin-Monohydrat wird über zahlreiche mehrstufige Wege zu aktiven und inaktiven Metaboliten metabolisiert, wobei kein Enzym vorherrschend ist. Aufgrund des komplexen Stoffwechsels erklärt die Hemmung eines Enzyms nicht alle Fälle einer mangelnden Wirksamkeit und/oder einer ausgeprägten Myelosuppression. Die vorherrschenden, für den Stoffwechsel von Mercaptopurin-Monohydrat oder seinen nachgeordneten Metaboliten verantwortlichen Enzyme sind: Das polymorphe Enzym Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT), Xanthinoxidase, Inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH) und Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT). Weitere Enzyme, die an der Bildung von aktiven und inaktiven Metaboliten beteiligt sind, sind: Guanosinmonophosphatsynthetase (GMPS, die TGNs bilden) und Inosintriphosphatpyrophosphatase (ITPase). Es werden ebenfalls mehrere inaktive Metaboliten über andere Wege gebildet.

Es gibt Nachweise, dass Polymorphismen in den Genen, die verschiedene am Metabolismus von Mercaptopurin-Monohydrat beteiligte Enzymsysteme kodieren, Nebenwirkungen einer Mercaptopurin-Monohydrat-Therapie vorhersagen können. Zum Beispiel entwickeln Individuen mit TPMT-Mangel sehr hohe zytotoxische Thioguanin Nukleotid-Konzentrationen (siehe Abschnitt 4.4).

Elimination

In einer Studie mit 22 erwachsenen Patienten betrugen die mittlere Mercaptopurin-Monohydrat-Clearance und die Halbwertszeit nach intravenöser Infusion 864 ml/min/m² bzw. 0,9 Stunden. Die mittlere renale Clearance, die bei 16 dieser Patienten berichtet wurde, betrug 191 ml/min/m². Nur etwa 20 % der Dosis wurde nach intravenöser Verabreichung unverändert im Urin ausgeschieden. In einer Studie mit 7 pädiatrischen Patienten zeigte Mercaptopurin-Monohydrat als Infusion eine Clearance von 719 (+/-610) ml/min/m² und eine Halbwertszeit von 0,9 (+/-0,3) Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Studien bei älteren Patienten durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Studien mit einem Prodrug von Mercaptopurin-Monohydrat haben keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Mercaptopurin-Monohydrat bei urämischen Patienten im Vergleich zu nierentransplantierten Patienten gezeigt. Über die aktiven Metaboliten von Mercaptopurin-Monohydrat bei Nierenfunktionsstörungen ist wenig bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

Mercaptopurin-Monohydrat und/oder seine Metaboliten werden durch Hämodialyse ausgeschieden, wobei etwa 45 % der radioaktiven Metaboliten während einer Dialyse von 8 Stunden ausgeschieden wurden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Studie mit einem Prodrug von Mercaptopurin-Monohydrat wurde an drei Gruppen von Nierentransplantationspatienten durchgeführt: Patienten ohne Lebererkrankungen, Patienten mit Leberfunktionsstörung (jedoch ohne Zirrhose) und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Leberzirrhose. Die Studie zeigte, dass die Exposition gegenüber Mercaptopurin-Monohydrat im Vergleich zu Patienten ohne Lebererkrankung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

(aber ohne Zirrhose) 1,6-mal höher und bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und Leberzirrhose 6-mal höher war (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität

Mercaptopurin-Monohydrat ist wie auch andere Antimetabolite, mutagen und verursacht Chromosomenaberrationen in vitro und in vivo bei Mäusen und Ratten.

Karzinogenität

Aufgrund seines genotoxischen Potenzials ist Mercaptopurin-Monohydrat potenziell karzinogen.

Teratogenität

Bei Mäusen, Ratten, Hamstern und Kaninchen ist Mercaptopurin-Monohydrat in Dosen, die für das Muttertier nicht toxisch sind, embryolethal und verursacht schwere teratogene Wirkungen. Der Grad der Embryotoxizität und die Art der Fehlbildungen sind bei allen Spezies abhängig von der Dosis und dem Trächtigkeitsstadium zum Zeitpunkt der Anwendung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Maisstärke
Maltodextrin
Stearinsäure (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mercaptopurin Holsten sind in Braunglasflaschen mit einem kindergesicherten PP-Schraubverschluss mit Silicagel verpackt

Packungsgröße 24 Tabletten in Braunglasflasche

Packungsgröße 25 Tabletten in Braunglasflasche

24 Tabletten/Packung

25 Tabletten/Packung

50 (2x25) Tabletten/Packung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sichere Handhabung

Es wird empfohlen, Mercaptopurin Holsten Tabletten nach den geltenden örtlichen Empfehlungen und/oder Vorschriften für die Handhabung und Entsorgung von zytotoxischen Mitteln zu behandeln.

Personen, die Mercaptopurin Holsten handhaben, sollten ihre Hände vor und nach der Verabreichung einer Dosis waschen. Um das Risiko einer Exposition zu minimieren, sollten Eltern und Pflegende Einmalhandschuhe tragen, wenn Sie Mercaptopurin Holsten handhaben.

Kontakt von Mercaptopurin Holsten mit Haut oder Schleimhaut muss vermieden werden. Wenn Mercaptopurin Holsten in Kontakt mit Haut oder Schleimhaut kommt, muss die Haut/Schleimhaut sofort gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden.

Frauen, die schwanger sind, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, oder stillen, sollten Mercaptopurin Holsten nicht handhaben.

Eltern/Pflegende und Patienten sollte empfohlen werden, Mercaptopurin Holsten für Kinder unzugänglich aufzubewahren, am besten in einem verschlossenen Schrank. Die versehentliche Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Entsorgung

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z.B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31-35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7002482.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.08.2021
Datum der Verlängerung der Zulassung: 25.01.2024

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig